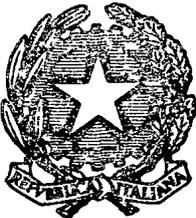
Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 171 del 23 luglio 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 23 luglio 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 123

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 24 giugno 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Zerit - Stavudina.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 24 giugno 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Zerit - Stavudina.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/009/001 Zerit - 15 mg - capsule - 60 capsule per flacone - via orale;
EU/1/96/009/002 Zerit - 15 mg - capsule - 56 capsule per blister - via orale;
EU/1/96/009/003 Zerit - 20 mg - capsule - 60 capsule per flacone - via orale;
EU/1/96/009/004 Zerit - 20 mg - capsule - 56 capsule per blister - via orale;
EU/1/96/009/005 Zerit - 30 mg - capsule - 60 capsule per flacone - via orale;
EU/1/96/009/006 Zerit - 30 mg - capsule - 56 capsule per blister - via orale;
EU/1/96/009/007 Zerit - 40 mg - capsule - 60 capsule per flacone - via orale;
EU/1/96/009/008 Zerit - 40 mg - capsule - 56 capsule per blister - via orale;
EU/1/96/009/009 Zerit - 1 mg/ml - polvere per soluzione - 200 ml per flacone - via orale.

Titolare AIC: Bristol Myers Squibb Pharma Eeig, con sede in Bristol-Myers Squibb House 141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex, TW3 3JA, Regno Unito.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI RAPPORTI INTERNAZIONALI - DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. 1206 dell'8 maggio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 13 maggio 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Zerit - Stavudina, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Zerit - Stavudina, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Zerit - Stavudina debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 3 giugno 1996;

Vista la comunicazione della società Bristol Myers Squibb Pharma Eeig in data 24 giugno 1996 con la quale la stessa dichiara che al momento intende commercializzare solamente le confezioni sottoindicate:

Zerit - 15 mg - capsule - 56 capsule per blister;
Zerit - 20 mg - capsule - 56 capsule per blister;
Zerit - 30 mg - capsule - 56 capsule per blister;
Zerit - 40 mg - capsule - 56 capsule per blister,

al prezzo proposto, e che si riserva di notificare i prezzi delle altre confezioni registrate secondo procedura centralizzata non appena intenderà immetterle in commercio;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Zerit - Stavudina nelle sottoelencate confezioni vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Confezione Zerit - 15 mg - capsule - 56 capsule per blister 032803025/E (in base 10) 0Z926K (in base 32);

Confezione Zerit - 20 mg - capsule - 56 capsule per blister 032803049/E (in base 10) 0Z9279 (in base 32);

Confezione Zerit - 30 mg - capsule - 56 capsule per blister 032803064/E (in base 10) 0Z927S (in base 32);

Confezione Zerit - 40 mg - capsule - 56 capsule per blister 032803088/E (in base 10) 0Z928J (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Zerit - Stavudina ai soli fini della rimborsabilità è classificata in fascia H.

Art. 3.

I prezzi di vendita al pubblico della specialità medicinale Zerit - Stavudina, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

Zerit - 15 mg - capsule - 56 capsule per blister prezzo L. 491.300;

Zerit - 20 mg - capsule - 56 capsule per blister prezzo L. 509.600;

Zerit - 30 mg - capsule - 56 capsule per blister prezzo L. 533.100;

Zerit - 40 mg - capsule - 56 capsule per blister prezzo L. 550.900,

ai sensi dell'art. 1 della legge 20 novembre 1995, n. 490, in attesa della determinazione dei prezzi sulla base delle deliberazioni del CIPE 25 febbraio 1994, 16 marzo 1994, 13 aprile 1994 e 22 novembre 1994, sui criteri per la fissazione del prezzo medio europeo di acquisto delle specialità medicinali.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 24 giugno 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ZERIT®

1. **NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE** : Zerit® 15 mg.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Capsule contenenti ciascuna 15 mg di stavudina.

3. **FORMA FARMACEUTICA** : Capsule.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni Terapeutiche**
Trattamento di pazienti HIV positivi nei quali la zidovudina non è o non è più a lungo appropriata.

L'efficacia, valutata attraverso i parametri clinici, è stata dimostrata nei pazienti precedentemente sottoposti a prolungata monoterapia con zidovudina.

4.2 **Posologia e Metodi di somministrazione**
Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni : Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello ZERIT®
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Zerit® dovrà essere assunto almeno un'ora prima dei pasti (vedi 5.2). La terapia dovrà essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio :
La Neuropatia Periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit® dovrà essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit® può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) dovrebbero essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica..

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit®	
	Clearance della Creatinina 26-50 ml/min	Clearance della Creatinina 10-25 ml/min
< 60 kg	**15 mg due volte al giorno**	**15 mg ogni 24 ore**
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

Ci sono dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina < 10 ml/min, o per i pazienti in dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit® è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit® deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con ZERIT®, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Anziani : Zerit® non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini di età inferiore ai 12 anni: La documentazione sull'impiego di ZERIT® nei bambini è insufficiente.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (120 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.
Non ci sono dati clinici relativamente all'interazione tra stavudina e zidovudina (vedi 5.1).

4.6 Gravidanza e allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, ZERIT® dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri dovrebbero essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit®.
Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit® influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit® sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti. Più casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) sono stati osservati nei pazienti trattati con stavudina rispetto ai pazienti trattati con zidovudina. Una potenziale interazione, sebbene improbabile, tra gli agenti di profilassi della PCP e la terapia con stavudina non e stata ancora studiata.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD_4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD_4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit® di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit®. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit® e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit® e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit® e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine <

50.000/mm³) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit® e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit® e zidovudina, rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli adulti trattati con dosaggi fino a 24 volte superiori a quelli raccomandati non hanno rivelato alcuna tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. Non è noto se la stavudina sia dializzabile per via peritoneale o attraverso l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che la doxorubicina può inibire l'attivazione intracellulare della stavudina. Questa attivazione può essere inibita dalla zidovudina ma non dagli altri medicinali antivirali utilizzati nell'infezione da HIV. La stavudina non inibisce l'attivazione della zidovudina; non è noto se la stavudina influenzi la fosforilazione degli altri medicinali antivirali e citotossici usati nell'infezione da HIV.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti :

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio condotto in pazienti asintomatici ha dimostrato che sia che l'assunzione avvenga a digiuno sia dopo un pasto standard, ad alto contenuto di grassi, l'esposizione sistemica rimane simile, con una C_{max} inferiore ed una T_{max} più lunga. Il significato clinico di ciò non è chiaro.

Allo steady-state il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale(CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita finale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC (ss) allo steady state e l'AUC (0-) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit® nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 <u>Dati preclinici di tollerabilità</u>

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici. Studi di carcinogenicità sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 <u>Elenco degli eccipienti</u>

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 <u>Incompatibilità</u>

Nessuna

6.3 <u>Durata di stabilità</u>

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 <u>Speciali precauzioni per la conservazione</u>

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

6.5 <u>Natura e contenuto del contenitore</u>

Flaconi di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio: EU/1/96/009/001 (flacone) e EU/1/96/009/002 (blister).

9. Data di prima autorizzazione: 8 Maggio 1996.

10. Data di revisione del testo: Maggio 1996.

ZERIT®

1. **NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE** : Zerit® 20 mg.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Capsule contenenti ciascuna 20 mg di stavudina.

3. **FORMA FARMACEUTICA** : Capsule.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento di pazienti HIV positivi nei quali la zidovudina non è o non è più a lungo appropriata.

L'efficacia, valutata attraverso i parametri clinici, è stata dimostrata nei pazienti precedentemente sottoposti a prolungata monoterapia con zidovudina.

4.2 Posologia e Metodi di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni : Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello ZERIT®
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Zerit® dovrà essere assunto almeno un'ora prima dei pasti (vedi 5.2). La terapia dovrà essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio :

La Neuropatia Periferica e generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit® dovrà essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit® può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) dovrebbero essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit®	
	Clearance della Creatinina 26-50 ml/min	Clearance della Creatinina 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

Ci sono dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina < 10 ml/min, o per i pazienti in dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit® è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit® deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con ZERIT®, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Anziani : Zerit® non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini di età inferiore ai 12 anni: La documentazione sull'impiego di ZERIT® nei bambini è insufficiente.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (182 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.
Non ci sono dati clinici relativamente all'interazione tra stavudina e zidovudina (vedi 5.1).

4.6 Gravidanza e allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, ZERIT® dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri dovrebbero essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit®.
Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit® influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit® sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti. Più casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) sono stati osservati nei pazienti trattati con stavudina rispetto ai pazienti trattati con zidovudina. Una potenziale interazione, sebbene improbabile, tra gli agenti di profilassi della PCP e la terapia con stavudina non e stata ancora studiata.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD_4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD_4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit® di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (≤ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit®. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit® e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit® e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit® e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine <

50.000/mm³) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit® e con zidovudina amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit® e zidovudina, rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli adulti trattati con dosaggi fino a 24 volte superiori a quelli raccomandati non hanno rivelato alcuna tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. Non è noto se la stavudina sia dializzabile per via peritoneale o attraverso l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.
La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che la doxorubicina può inibire l'attivazione intracellulare della stavudina. Questa attivazione può essere inibita dalla zidovudina ma non dagli altri medicinali antivirali utilizzati nell'infezione da HIV. La stavudina non inibisce l'attivazione della zidovudina; non è noto se la stavudina influenzi la fosforilazione degli altri medicinali antivirali e citotossici usati nell'infezione da HIV.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti :

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio condotto in pazienti asintomatici ha dimostrato che sia che l'assunzione avvenga a digiuno sia dopo un pasto standard, ad alto contenuto di grassi, l'esposizione sistemica rimane simile, con una C_{max} inferiore ed una T_{max} più lunga. Il significato clinico di ciò non è chiaro.

Allo steady-state il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale(CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita finale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC (ss) allo steady state e l'AUC (0-) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit® nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di tollerabilità

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici. Studi di carcinogenicità sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Durata di stabilità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio: EU/1/96/009/003 (flacone) e EU/1/96/009/004 (blister).

9. Data di prima autorizzazione: 8 Maggio 1996.

10. Data di revisione del testo: Maggio 1996.

ZERIT®

1. **NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE** : Zerit® 30 mg.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Capsule contenenti ciascuna 30 mg di stavudina.

3. **FORMA FARMACEUTICA** : Capsule.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni Terapeutiche**

Trattamento di pazienti HIV positivi nei quali la zidovudina non è o non è più a lungo appropnata.

L'efficacia, valutata attraverso i parametri clinici, è stata dimostrata nei pazienti precedentemente sottoposti a prolungata monoterapia con zidovudina.

4.2 **Posologia e Metodi di somministrazione**

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni : Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello ZERIT®
< 60 kg ≥ 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore) 40 mg due volte al giorno

Zerit® dovrà essere assunto almeno un'ora prima dei pasti (vedi 5.2). La terapia dovrà essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio :

La Neuropatia Periferica e generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zèrit® dovrà essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit® può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) dovrebbero essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza-Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit®	
	Clearance della Creatinina 26-50 ml/min	Clearance della Creatinina 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

Ci sono dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina < 10 ml/min, o per i pazienti in dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit® è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit® deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con ZERIT®, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Anziani : Zerit® non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini di età inferiore ai 12 anni: La documentazione sull'impiego di ZERIT® nei bambini è insufficiente.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (182 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.
Non ci sono dati clinici relativamente all'interazione tra stavudina e zidovudina (vedi 5.1).

4.6 Gravidanza e allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, ZERIT® dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri dovrebbero essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit®.
Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit® influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit® sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti. Più casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) sono stati osservati nei pazienti trattati con stavudina ,rispetto ai pazienti trattati con zidovudina. Una potenziale interazione, sebbene improbabile, tra gli agenti di profilassi della PCP e la terapia con stavudina non è stata ancora studiata.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD_4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD_4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit® di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati oserati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit®. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit® e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit® e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit® e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine <

50.000/mm³) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit® e con zidovudina amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit® e zidovudina, rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli adulti trattati con dosaggi fino a 24 volte superiori a quelli raccomandati non hanno rivelato alcuna tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. Non è noto se la stavudina sia dializzabile per via peritoneale o attraverso l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che la doxorubicina può inibire l'attivazione intracellulare della stavudina. Questa attivazione può essere inibita dalla zidovudina ma non dagli altri medicinali antivirali utilizzati nell'infezione da HIV. La stavudina non inibisce l'attivazione della zidovudina; non è noto se la stavudina influenzi la fosforilazione degli altri medicinali antivirali e citotossici usati nell'infezione da HIV.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti :

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio condotto in pazienti asintomatici ha dimostrato che sia che l'assunzione avvenga a digiuno sia dopo un pasto standard, ad alto contenuto di grassi, l'esposizione sistemica rimane simile, con una C_{max} inferiore ed una T_{max} più lunga. Il significato clinico di ciò non è chiaro.

Allo steady-state il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita finale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC (ss) allo steady state e l'AUC (0-) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit® nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di tollerabilità

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici. Studi di carcinogenicità sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Durata di stabilità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:</u> Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. <u>Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio:</u> EU/1/96/009/005 (flacone) e EU/1/96/009/006 (blister).

9. <u>Data di prima autorizzazione:</u> 8 Maggio 1996.

10. <u>Data di revisione del testo</u> : Maggio 1996.

ZERIT®

1. **NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE** : Zerit® 40 mg.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Capsule contenenti ciascuna 40 mg di stavudina.

3. **FCRMA FARMACEUTICA** : Capsule.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni Terapeutiche**

Trattamento di pazienti HIV positivi nei quali la zidovudina non è o non è più a lungo appropriata.

L'efficacia, valutata attraverso i parametri clinici, è stata dimostrata nei pazienti precedentemente sottoposti a prolungata monoterapia con zidovudina.

4.2 Posologia e Metodi di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni : Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello ZERIT®
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Zerit® dovrà essere assunto almeno un'ora prima dei pasti (vedi 5.2). La terapia dovrà essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio :

La Neuropatia Periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit® dovrà essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit® può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) dovrebbero essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit®	
	Clearance della Creatinina 26-50 ml/min	Clearance della Creatinina 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

Ci sono dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina < 10 ml/min, o per i pazienti in dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit® è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit® deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con ZERIT®, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Anziani : Zerit® non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini di età inferiore ai 12 anni: La documentazione sull'impiego di ZERIT® nei bambini è insufficiente.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (238 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.
Non ci sono dati clinici relativamente all'interazione tra stavudina e zidovudina (vedi 5.1).

4.6 Gravidanza e allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, ZERIT® dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri dovrebbero essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit®.
Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit® influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit® sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti. Più casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) sono stati osservati nei pazienti trattati con stavudina rispetto ai pazienti trattati con zidovudina. Una potenziale interazione, sebbene improbabile, tra gli agenti di profilassi della PCP e la terapia con stavudina non e stata ancora studiata.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD_4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD_4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit® di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit®. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit® e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit® e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit® e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine <

50.000/mm³) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit® e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit® e zidovudina, rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli adulti trattati con dosaggi fino a 24 volte superiori a quelli raccomandati non hanno rivelato alcuna tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. Non è noto se la stavudina sia dializzabile per via peritoneale o attraverso l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.
La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che la doxorubicina può inibire l'attivazione intracellulare della stavudina. Questa attivazione può essere inibita dalla zidovudina ma non dagli altri medicinali antivirali utilizzati nell'infezione da HIV. La stavudina non inibisce l'attivazione della zidovudina; non è noto se la stavudina influenzi la fosforilazione degli altri medicinali antivirali e citotossici usati nell'infezione da HIV.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti :

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio condotto in pazienti asintomatici ha dimostrato che sia che l'assunzione avvenga a digiuno sia dopo un pasto standard, ad alto contenuto di grassi, l'esposizione sistemica rimane simile, con una C_{max} inferiore ed una T_{max} più lunga. Il significato clinico di ciò non è chiaro.

Allo steady-state il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale(CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita finale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC (ss) allo steady state e l'AUC (0-) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit® nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di tollerabilità

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici. Studi di carcinogenicità sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Durata di stabilità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

6 5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. **Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio:** EU/1/96/009/007 (flacone) e EU/1/96/009/008 (blister).

9. **Data di prima autorizzazione:** 8 Maggio 1996.

10. **Data di revisione del testo**: Maggio 1996.

ZERIT®

1. **NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE** : Zerit® Polvere per soluzione orale

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Polvere per soluzione orale contenente 1 mg di stavudina per ml di soluzione ricostituita (200 ml per flacone).

3. **FORMA FARMACEUTICA** : polvere per soluzione orale.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 <u>Indicazioni Terapeutiche</u>

Trattamento di pazienti HIV positivi nei quali la zidovudina non è o non è più a lungo appropriata.

L'efficacia, valutata attraverso i parametri clinici, e stata dimostrata nei pazienti precedentemente sottoposti a prolungata monoterapia con zidovudina

4.2 <u>Posologia e Metodi di somministrazione</u>

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni : Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello ZERIT®
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Zerit® dovrà essere assunto almeno un'ora prima dei pasti (vedi 5.2). La terapia dovrà essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

<u>Riduzioni di dosaggio</u> :

La Neuropatia Periferica e generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit® dovrà essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit® può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) dovrebbero essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit®	
	Clearance della Creatinina 26-50 ml/min	Clearance della Creatinina 10-25 ml/min
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

Ci sono dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina < 10 ml/min, o per i pazienti in dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit® è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit® deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con ZERIT®, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia.
Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Anziani : Zerit® non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini di età inferiore ai 12 anni: La documentazione sull'impiego di ZERIT® nei bambini è insufficiente.

Pazienti diabetici: La polvere ricostituita per soluzione orale contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.
Non ci sono dati clinici relativamente all'interazione tra stavudina e zidovudina (vedi 5.1).

4.6 Gravidanza e allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, ZERIT® dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri dovrebbero essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit®
Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit® influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit® sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti. Più casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) sono stati osservati nei pazienti trattati con stavudina rispetto ai pazienti trattati con zidovudina. Una potenziale interazione, sebbene improbabile, tra gli agenti di profilassi della PCP e la terapia con stavudina non è stata ancora studiata.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD_4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD_4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit® di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit®. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit® e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit® e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con

Zerit® e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit® e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit® e zidovudina, rispettivamente.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli adulti trattati con dosaggi fino a 24 volte superiori a quelli raccomandati non hanno rivelato alcuna tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica. Non è noto se la stavudina sia dializzabile per via peritoneale o attraverso l'emodialisi.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che la doxorubicina può inibire l'attivazione intracellulare della stavudina. Questa attivazione può essere inibita dalla zidovudina ma non dagli altri medicinali antivirali utilizzati nell'infezione da HIV. La stavudina non inibisce l'attivazione della zidovudina; non è noto se la stavudina influenzi la fosforilazione degli altri medicinali antivirali e citotossici usati nell'infezione da HIV.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti :
La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio condotto in pazienti asintomatici ha dimostrato che sia che l'assunzione avvenga a digiuno sia dopo un pasto standard, ad alto contenuto di grassi, l'esposizione sistemica rimane simile, con una C_{max} inferiore ed una T_{max} più lunga. Il significato clinico di ciò non è chiaro.

Allo steady-state il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita finale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC (ss) allo steady state e l'AUC (0-) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit® nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2)

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di tollerabilità

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici. Studi di carcinogenicità sono in corso.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aroma di ciliegia, metilparabeni, propilparabene, biossido di silicio, dimeticone, carbossimetilcellulosa sodica, acido sorbico, emulsionanti: stearati e saccarosio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Durata di stabilità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C. Dopo la ricostituzione, la soluzione può essere conservata per 30 giorni in frigorifero (2 °C - 8 °C) (vedi 6.4).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare e proteggere dall'eccessiva umidità in flaconi accuratamente chiusi, ad una temperatura tra 15 °C e 30 °C. Dopo la ricostituzione, conservare la soluzione nei flaconi accuratamente chiusi in frigorifero (2 °C - 8 °C).

6 5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini, con indicatore di livello del liquido (200 ml di soluzione ricostituita) e misurino dosatore.

6.6 Istruzioni per l'uso e la preparazione

Ricostituire con acqua fino ad ottenere a 200 ml volume di ricostituita soluzione (concentrazione di stavudina di 1 mg/ml):

1. Aggiungere 202 ml di acqua nel flacone originale (quando il paziente ricostituisce la soluzione dovrebbe essere istruito di aggiungere acqua fino al segno). Rimettere il tappo.
2. Agitare bene il flacone fino a che la polvere sia completamente dissolta. La soluzione può restare leggermente torbida.
3. Somministrare la soluzione con il misurino dosatore accluso. Il paziente dovrebbe essere istruito di agitare bene il flacone prima di ogni somministrazione.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom

8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione:

10. Data di revisione del testo

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 - DETENTORI DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Fabbricante della sostanza attiva:

- Bristol-Myers Squibb Company, Watery lane, Swords, County Dublin, Ireland.
- Squibb Manufacturing, Inc, P. O. Box 609, State Rd. No 3, Km 77.3, Humacao 00729 Puerto Rico.

Il CPMP non ha richiesto l'ispezione dei laboratori summenzionati.

Fabbricante del prodotto finito, Zerit® in capsule

Bristol-Myers Squibb, Rue du Docteur Gilles, 28231 Epernon, Francia.
(Autorizzazione rilasciata dalla agenzia francese dei medicinali 17/02/1993).
Il certificato GMP è stato rilasciato dalle autorità francesi il 28 febbraio 1995.

Fabbricante del prodotto finito, Zerit®, polvere per soluzione orale:

Bristol-Myers Squibb Company, 2400 W. Lloyd Expressway, Evansville, Indiana 47721, USA.
A seguito della discussione nel corso della riunione di settembre del CPMP è stato deciso di effettuare un'ispezione degli impianti di produzione. Gli impianti sono stati ispezionati dall'Ispettorato svedese, in collaborazione con l'Ispettorato francese, dal 7 al 10 novembre 1995 e il risultato dell'ispezione è stato soddisfacente.

Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti nell'Unione europea:

Bristol-Myers Squibb, Rue du Docteur Gilles, 28231 Epernon, Francia.
(Autorizzazione rilasciata dalla agenzia francese dei medicinali 17/02/1993).
Il certificato GMP è stato rilasciato dalle autorità francesi il 28 febbraio 1995.

2 - CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile

3 - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3.1 Dopo essere stata consultata (lettera in data 16 gennaio 1996 e 18 gennaio 1996) la ditta si è impegnata a di presentare all'EMEA, entro la scadenza fissata, i risultati dei seguenti studi complementari:

I risultati di uno studio su due anni relativo alla carcinogenicità ed eseguito sui ratti e sui topi saranno presentati dalla ditta il 31 dicembre 1996 (CPMP/057/96).

Entro il 31 marzo 1996 la ditta fornirà un metodo basato sulla cromatografia per l'identificazione dei principali componenti del gusto ciliegio essiccato in spray (FMC #20194), (CPMP/058/96).

Entro il 31 maggio 1996 la ditta indicherà le strategie proposte per valutare l'incidenza di pneumopatie da pneumocistis carinii (PCP) in pazienti trattati con stavudina e le eventuali interazioni con agenti profilattici della PCP. (CPMP/091/96).

3.2 La ditta ha fornito una descrizione delle prove cliniche in corso, relative all'uso di stavudina in terapia associata e nei bambini (CPMP/059/96, lettera in data 17 gennaio 1996). La ditta comunicherà all'EMEA questi nuovi importanti dati non appena saranno disponibili.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

Testo per il materiale da confezionamento
Capsule 15 mg

ZERIT®

(stavudina)

Capsule 15 mg

Uso orale

Ogni capsula contiene: 15 mg di stavudina, lattosio e coloranti (E171, 172)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Numero dell'autorizzazione:

Numero del lotto:

Data di scadenza:

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo

Tenere fuori dalla portata dei bambini

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Testo per il materiale da confezionamento
Capsule 20 mg

ZERIT®

(stavudina)

Capsule 20 mg

Uso orale

Ogni capsula contiene: 20 mg di stavudina, lattosio e coloranti (E171, 172)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Numero dell'autorizzazione:

Numero del lotto:

Data di scadenza:

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo

Tenere fuori dalla portata dei bambini

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Testo per il materiale da confezionamento
Capsule 30 mg

ZERIT®

(stavudina)

Capsule 30 mg

Uso orale

Ogni capsula contiene: 30 mg di stavudina, lattosio e coloranti (E171, 172)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Numero dell'autorizzazione:

Numero del lotto:

Data di scadenza:

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo

Tenere fuori dalla portata dei bambini

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Testo per il materiale da confezionamento
Capsule 40 mg

ZERIT®

(stavudina)

Capsule 40 mg

Uso orale

Ogni capsula contiene: 40 mg di stavudina, lattosio e coloranti (E171, 172)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Numero dell'autorizzazione:

Numero del lotto:

Data di scadenza:

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo

Tenere fuori dalla portata dei bambini

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Testo per il materiale da confezionamento
Polvere per soluzione orale

ZERIT®
(stavudina)

Polvere per soluzione orale:

Uso orale

Quando ricostituita come descritto, ogni ml contiene 1 mg di stavudina, 50 mg di saccarosio e conservanti (E218 e E216)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Numero del lotto·

Data di scadenza:

Prima dell'uso, consultare il foglio illustrativo per l'utilizzatore

Data di ricostituzione

Stabile per 30 giorni dopo la ricostituzione, quando conservato in frigorifero (2-8 °C).

Agitare bene prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

200 ml di sospensione

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

ZERIT® (stavudina)

capsule da 15 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 15 mg di stavudina, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28230 Epernon, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT®?
Zerit® si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT®?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT®
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit®. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei dovrebbe informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit®, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT®, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit® da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit® potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit®.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Al momento ci sono dati insufficienti a raccomandare l'uso di stavudina in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT®
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. La normale dose iniziale è 30 o 40 mg due volte al giorno (con approssimativamente 12 ore di distanza tra una somministrazione e l'altra). Le capsule devono essere ingerite con almeno 100 ml di acqua, almeno un'ora prima dei pasti.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit®, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro strano sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT®
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 °C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE: 8 Maggio 1996.

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia:	Via Paolo di Dono 73, 00142 Roma, Tel: 06 503 961
Austria:	Columbusgasse 4, 1101 Wien, Tel: 43 1 60 14 30
Belgio:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161,B1410 Waterloo, Tel: 32 2 352 74 60
Danimarca:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45 45 93 05 06
Finlandia:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358 90 435 77 300
Francia:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris La Défense-Cedex, Tel: 33 1 40 90 60 00
Germania:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49 89 12 14 20
Grecia:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens Tel: 30 1 281 67 46
Irlanda:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353 1840 62 44
Lussemburgo:	vedi *Belgio*
Olanda:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 31 34 807 42 22
Portogallo:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351 1 79 39 641
Regno Unito:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44 181 754 3740
Spagna:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34 1 582 11 63
Svezia:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT® (stavudina)

capsule da 20 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 20 mg di stavudina, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28230 Epernon, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT®?
Zerit® si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT®?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT®
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit®. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei dovrebbe informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit®, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT®, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit® da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit® potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit®.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Al momento ci sono dati insufficienti a raccomandare l'uso di stavudina in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT®
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. La normale dose iniziale è 30 o 40 mg due volte al giorno (con approssimativamente 12 ore di distanza tra una somministrazione e l'altra). Le capsule devono essere ingerite con almeno 100 ml di acqua, almeno un'ora prima dei pasti.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit®, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro strano sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT®

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 °C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE: 8 Maggio 1996.

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia: Via Paolo di Dono 73, 00142 Rome, Tel: 39 6 503 961
Austria: Columbusgasse 4, 1101 Wien, Tel: 43 1 60 14 30
Belgio: Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161,B1410 Waterloo, Tel: 32 2 352 74 60
Danimarca: Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45 45 93 05 06
Finlandia: Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358 90 435 77 300
Francia: Les Collines de L'Arche, 92057 Paris La Défense-Cedex, Tel: 33 1 40 90 60 00
Germania: Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49 89 12 14 20
Grecia: 11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphósis - Athens Tel: 30 1 281 67 46
Irlanda: Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353 1840 62 44
Lussemburgo: vedi *Belgio*
Olanda: Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 31 34 807 42 22
Portogallo: Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351 1 79 39 641
Regno Unito: 141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44 181 754 3740
Spagna: Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34 1 582 11 63
Svezia: Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT® (stavudina)

capsule da 30 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 30 mg di stavudina, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28230 Epernon, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT®?
Zerit® si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT®?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione)

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT®
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit®. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei dovrebbe informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit®, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT®, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit® da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit® potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit®.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Al momento ci sono dati insufficienti a raccomandare l'uso di stavudina in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT®
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. La normale dose iniziale è 30 o 40 mg due volte al giorno (con approssimativamente 12 ore di distanza tra una somministrazione e l'altra). Le capsule devono essere ingerite con almeno 100 ml di acqua, almeno un'ora prima dei pasti.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit®, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, Indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro strano sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT®

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 °C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE: 8 Maggio 1996.

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia:	Via Paolo di Dono 73, 00142 Rome, Tel: 39 6 503 961
Austria.	Columbusgasse 4, 1101 Wien, Tel: 43 1 60 14 30
Belgio:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161,B1410 Waterloo, Tel: 32 2 352 74 60
Danimarca:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45 45 93 05 06
Finlandia:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358 90 435 77 300
Francia:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris La Défense-Cedex, Tel: 33 1 40 90 60 00
Germania:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49 89 12 14 20
Grecia:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens Tel: 30 1 281 67 46
Irlanda:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353 1840 62 44
Lussemburgo:	vedi *Belgio*
Olanda:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 31 34 807 42 22
Portogallo:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351 1 79 39 641
Regno Unito:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44 181 754 3740
Spagna:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34 1 582 11 63
Svezia:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT® (stavudina)

capsule da 40 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 40 mg di stavudina, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Rue du Dr. Gilles, F-28230 Epernon, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT®?
Zerit® si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT®?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione),

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT®
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit®. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei dovrebbe informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit®, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT®, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit® da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit® potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit®.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Al momento ci sono dati insufficienti a raccomandare l'uso di stavudina in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT®
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. La normale dose iniziale è 30 o 40 mg due volte al giorno (con approssimativamente 12 ore di distanza tra una somministrazione e l'altra). Le capsule devono essere ingerite con almeno 100 ml di acqua, almeno un'ora prima dei pasti.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit®, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro strano sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT®
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 °C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE: 8 Maggio 1996.

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia:	Via Paolo di Dono 73, 00142 Rome, Tel: 39 6 503 961
Austria:	Columbusgasse 4, 1101 Wien, Tel: 43 1 60 14 30
Belgio:	Waterloo Office Park, Dreve Richelle 161,B1410 Waterloo, Tel: 32 2 352 74 60
Danimarca:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45 45 93 05 06
Finlandia:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358 90 435 77 300
Francia:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris La Défense-Cedex, Tel: 33 1 40 90 60 00
Germania:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49 89 12 14 20
Grecia:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens Tel: 30 1 281 67 46
Irlanda:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353 1840 62 44
Lussemburgo:	vedi *Belgio*
Olanda:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel: 31 34 807 42 22
Portogallo:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel: 351 1 79 39 641
Regno Unito:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44 181 754 3740
Spagna:	Plaza Pablo Ruiz Picasso S/N, Plantas 39-40, 28020 Madrid, Tel: 34 1 582 11 63
Svezia:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT® (stavudina)
Polvere per soluzione orale

FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo è la *stavudina*. Dopo la ricostituzione con acqua, ogni flacone contiene 200 mg di stavudina, pari a 1 mg/ml di soluzione.

Gli altri componenti sono: aroma di ciliegia, metilparabeni conservante (E218), propilparabene conservante (E216), biossido di silicio, dimeticone, carbossimetilcellulosa sodica, acido sorbico, emulsionanti: stearati e saccarosio.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Rue du Docteur Gilles, 28231 Epernon, France

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT®?
Zerit® si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT®?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per ulteriori informazioni se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT®
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit®. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei dovrebbe informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il Suo medico se sta allattando. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit®, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o al farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT®, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit® da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit® potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il Suo trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit®.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Al momento ci sono dati insufficienti a raccomandare l'uso di stavudina in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Pazienti diabetici: dopo la ricostituzione con acqua, la soluzione contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

COME ASSUMERE ZERIT®
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sulle Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. La normale dose iniziale è 30 o 40 mg data due volte al giorno (con approssimativamente 12 ore di distanza tra una somministrazione e l'altra), almeno un'ora prima dei pasti.

Preparare la soluzione pronta per l'uso mescolando la polvere con 202 ml di acqua o aggiungendo lentamente acqua fino al segno sul flacone. Quindi avviti con forza il tappo e agiti bene il flacone fino a che la polvere si sciolga completamente, e prenda o dispensi la soluzione con il misurino in dotazione. Non si preoccupi se la soluzione rimane leggermente torbida dopo l'aggiunta dell'acqua; questo è normale. Se necessario, chieda al Suo farmacista di aiutarLa in questa preparazione.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppa soluzione o se qualcuno (es. un bambino) dovesse accidentalmente farlo. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit® o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore

addominale, toracico, muscolare ed articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro strano sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista

COME CONSERVARE ZERIT®

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. in un armadio chiuso a chiave o nella stanza dei medicinali). La polvere allo stato secco deve essere conservata a temperatura ambiente (15°-30° C) nel flacone originale. Non deve essere conservata in luogo troppo caldo o umido; perciò non lasciare il flacone vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno. Dopo la preparazione della soluzione pronta all'uso, questa deve essere conservata in frigorifero (non in freezer), ma per non più di 30 giorni.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone o sulla confezione. Non usi la polvere dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia:	Via Paolo di Dono 73, 00142 Rome, Tel: 39 6 503 961
Austria:	Columbusgasse 4, 1101 Wien, Tel: 43 1 60 14 30
Belgio:.	Waterloo Office Park; Dreve Richelle 161,B1410 Waterloo Tel: 32 2 352 74 60
Danimarca:	Jaegersborvej 64-66, 2800 Lyngby, Tel: 45 45 93 05 06
Finlandia:	Valkjärventie 2, 02130 Espoo, Tel: 358 90 435 77 300
Francia:	Les Collines de L'Arche, 92057 Paris La Défense-Cedex, Tel: 33 1 40 90 60 00
Germania:	Volkartstrasse 83, 80632 München, Tel: 49 89 12 14 20
Grecia:	11th Km, Athens-Lamia National Road, 14451 Metamorphosis - Athens, Tel: 30 1 281 67 46
Irlanda:	Watery Lane, Swords, Co. Dublin, Tel: 353 1840 62 44
Lussemburgo	vedi *Belgio*
Olanda:	Vijzelmolenlaan 4, 3447 GX Woerden, Tel. 31 34 807 42 22
Portogallo:	Edificio América, Escritoria 29, 1600 Lisbon, Tel. 351 1 79 39 641
Regno Unito:	141-149 Staines Road, Hounslow, Middlesex TW3 3JA, Tel: 44 181 754 3740
Spagna:	Plaza Pablo Ruiz Picasso s/n, Torre Picasso 28020 Madrid Tel: (91) 5821000
Svezia:	Gustavslundsvagen 145, 161 15 Bromma, Tel: 46 8 704 71 00

96A4602

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8651430) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:
- annuale . . . . L. 385.000
- semestrale . . . . L. 211.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale . . . . L. 72.500
- semestrale . . . . L. 50.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale . . . . L. 216.000
- semestrale . . . . L. 120.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale . . . . L. 72.000
- semestrale . . . . L. 49.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale . . . . L. 215.500
- semestrale . . . . L. 118.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale . . . . L. 742.000
- semestrale . . . . L. 410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di L. 96.000, si avrà diritto a ricevere l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L. 1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L. 2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L. 134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L. 87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L. 8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L. 1.300.000
Vendita singola: per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L. 1.500
per ogni 96 pagine successive	L. 1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L. 4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L. 360.000
Abbonamento semestrale	L. 220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 1 7 1 0 9 6 *

L. 6.000